



DESARROLLO DE MICRO Y NANOEMULSIONES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA

Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid
Autora: ANA LAURA CORNEJO AROSTEGUI
Tutora: PALOMA MARINA DE LA TORRE IGLESIAS

I. Resumen

Las nanoemulsiones O/W son sistemas bifásicos ($r < 100$ nm) con alta compatibilidad con componentes hidrofóbicos. Son termodinámicamente inestables, a diferencia de las microemulsiones, y necesitan menos cantidad de tensioactivos para su formación. Los métodos de obtención más empleados son la homogenización y la sonificación. Son importantes en el campo oncológico ya que permiten encapsular, proteger y administrar principios activos hidrofóbicos, solventando problemas de resistencia a fármacos, glicoproteína-P, entre otros.

II. Introducción y antecedentes

La quimioterapia antineoplásica es una de las modalidades terapéuticas más empleadas en el tratamiento del cáncer, cuyo objetivo es la destrucción de las células tumorales. Sin embargo, no solo destruyen células malignas, sino que llegan prácticamente a todos los tejidos del organismo, y por tanto a células sanas. Existen diversos tipos de nanotransportadores que son de interés en la industria farmacéutica, tales como las microemulsiones y nanoemulsiones, para administrar los fármacos de una forma segura a la zona afectada o las células cancerosas. Los beneficios que se obtienen son (1) evitar los efectos secundarios relacionados con la formulación, mejorando la solubilidad, (2) proteger el fármaco de la degradación, (3) modificar los perfiles farmacocinéticos y de distribución en tejidos, con el fin de incrementar la distribución del fármaco en el tumor, (4) reducir la toxicidad en células sanas, y (5) aumentar la absorción celular e internalización en células cancerosas.

III. Objetivos

- Proporcionar una visión general de las características de las nanoemulsiones
- Diferenciar microemulsiones vs. Nanoemulsiones
- Empleo de NEs en el tratamiento oncológico

IV. Metodología

Revisión bibliográfica: búsqueda de información en bases de datos PubMed Database y Science Direct.

V. Resultados y discusión

Generalidades NEs

Características:

- O/W o W/O
- Dispersiones transparentes
- Amplias O/W áreas interfaciales
- No tóxicas, no irritantes
- Estabilidad**

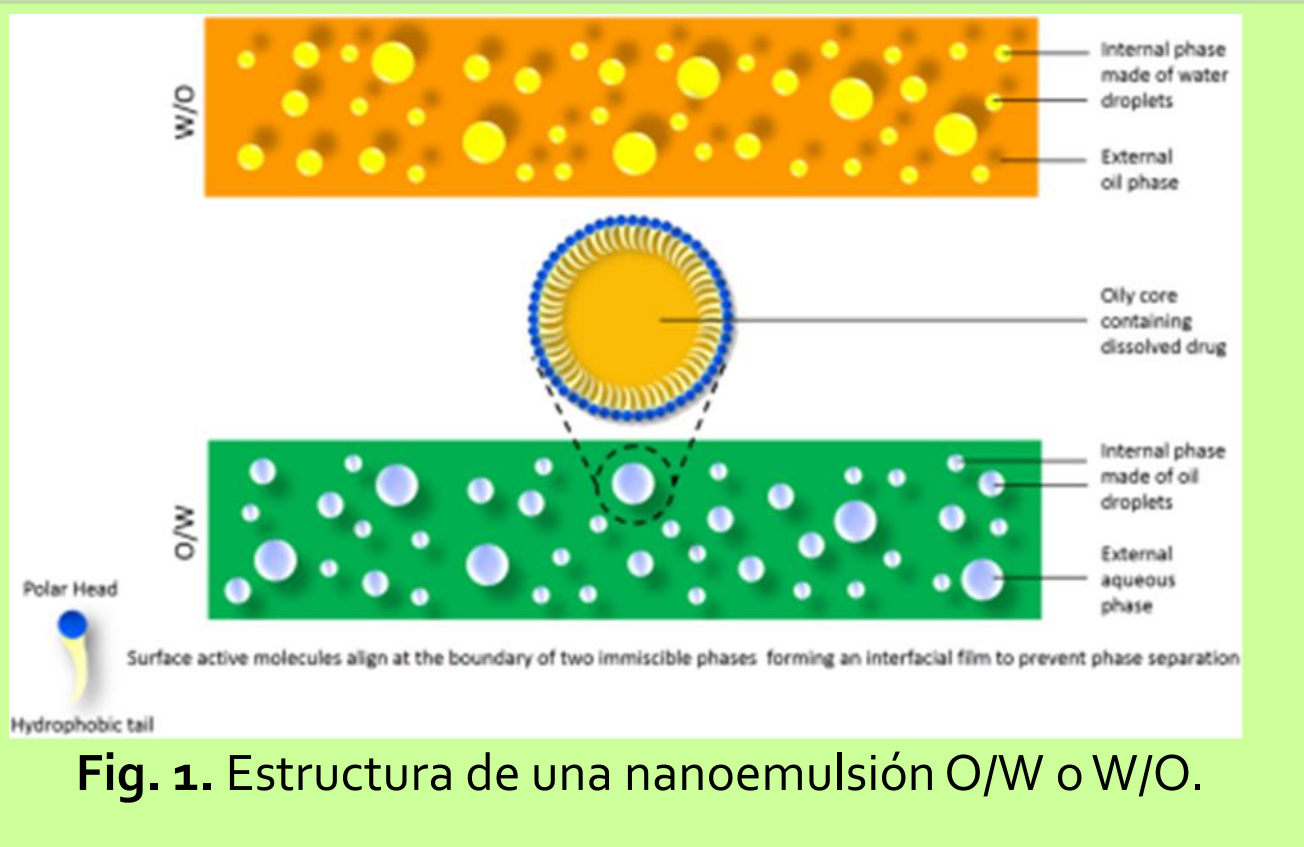


Fig. 1. Estructura de una nanoemulsión O/W o W/O.

Aplicación NEs en el tratamiento del cáncer

Tabla 1. Ejemplos de NEs orales

Fármaco	Fase interna	Tensioactivo	Método de obtención	Finalidad	Tamaño (nm)	Ref.
Paclitaxel	Capryol 90	Tween 20	Emulsificación espontánea	Mejorar perfil de liberación <i>in vitro</i>	< 200	23
Paclitaxel	Aceite de piñón	Lecitina de huevo	Ultrasonificación	Incrementar la biodisponibilidad oral	90-120	24
Cúrcuma	Aceite de ricino	Cremphor RH-40, Tween 80 y Pluronic F-68	Vórtice y sonificación	Incrementar la biodisponibilidad oral y mejorar la actividad anticancerígena en el cáncer metastásico de mama	83.27	25
Docetaxel	Aceite de soja	Lecitina y Pluronic F-68	Homogenización caliente seguido de ultrasonificación	Para desarrollar una alternativa estable, efectiva y segura	233.33 ± 4.3	26

Tabla 2. Ejemplos de NEs parenterales

Fármaco (Tipo NE)	Fase dispersa	Tensioactivo	Método de obtención	Finalidad	Tamaño (nm)	Ref.
Clorambucilo-PEG (LNE)	Aceite de soja	Lecitina de huevo, colesterol y PEG ₂₀₀₀ DSPE	Homogenización seguido de una ultrasonificación	Mejorar farmacocinética y distribución en tejido	<200	15
Doxorubicina-cúrcuma (Alginato/PFH NE)	Alginato	Tween 20, Span 60, PFH	Homogenización	Mejorar la distribución en tejido (ultrasonidos)	55.1	17
Paclitaxel-sulforodamina B (TNE)	Vitamina E	TPGS	Homogenización	Aumentar la semivida en los periodos de circulación para incrementar la capacidad teranóstica	-100	21

- Física: mov. Browniano
- Química: uso antioxidantes
- Microbiológica: $r < 1$ nm previene crecimiento microbiológico

NEs VS. Microemulsiones:

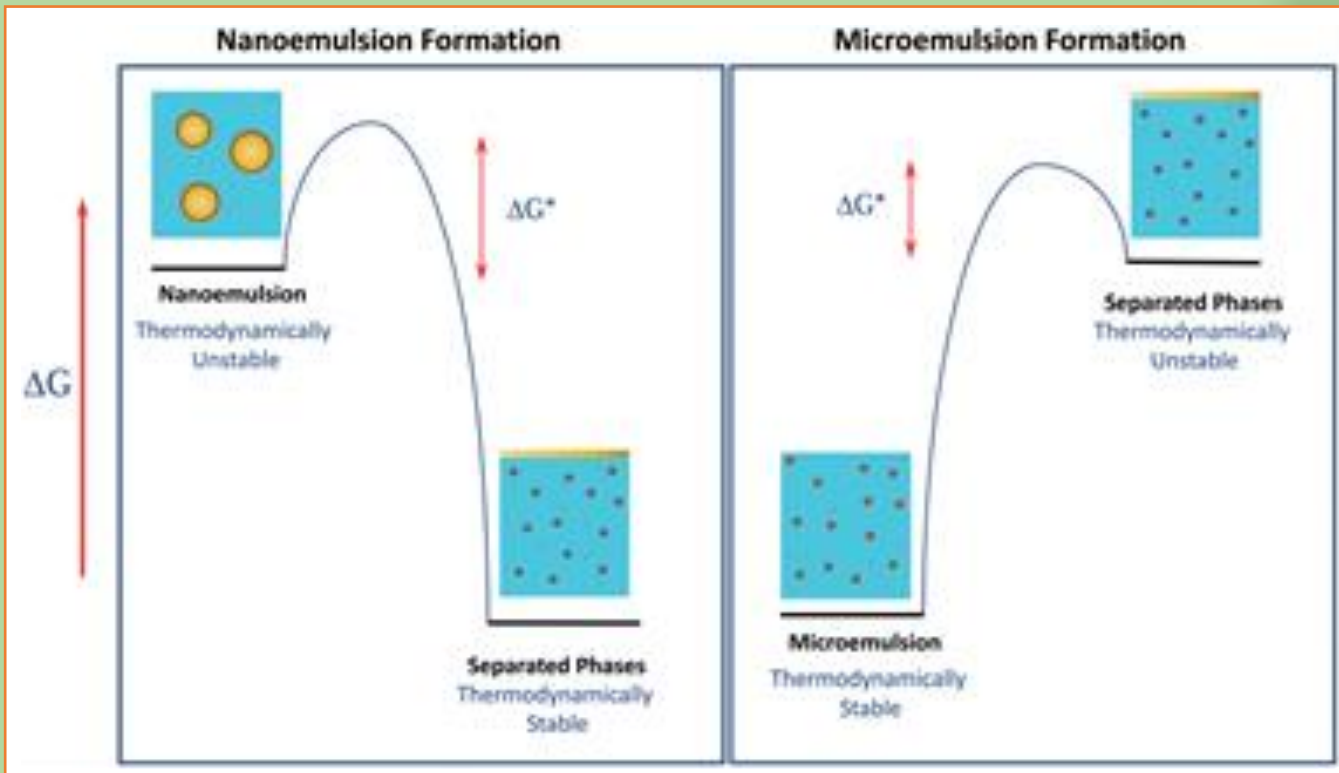
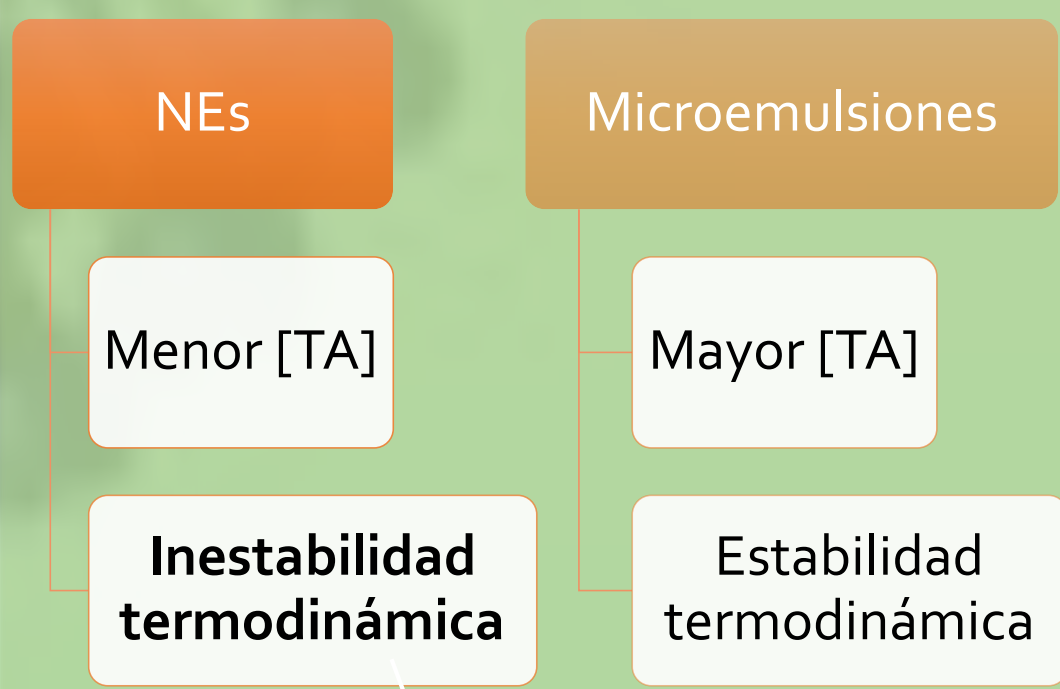


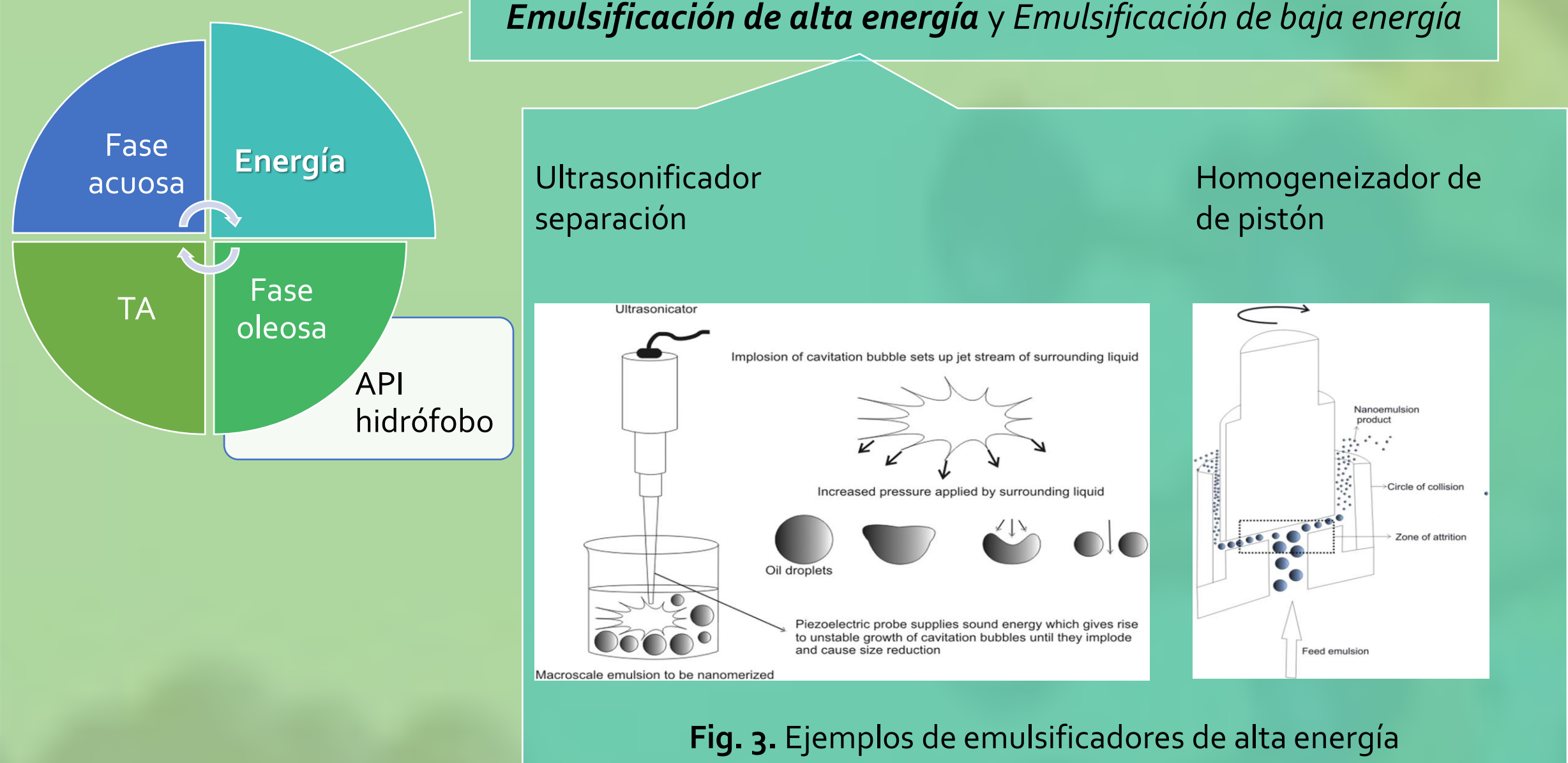
Fig.2. Diagrama de comparación de la energía libre de sistemas de microemulsión y nanoemulsión.

Se interpreta la energía libre entre el estado de dispersión coloidal y el estado de separación de fases:

Energía libre de dispersión coloidal (gotículas en agua) >> Energía libre de separación de fases (aceite y agua) = inestabilidad termodinámica.

Se puede hacer que una NE sea cinéticamente estable (metaestable), asegurándose de que haya una energía de activación lo suficientemente grande entre los dos estados.

Métodos de obtención:



Destino NEs

Admón oral

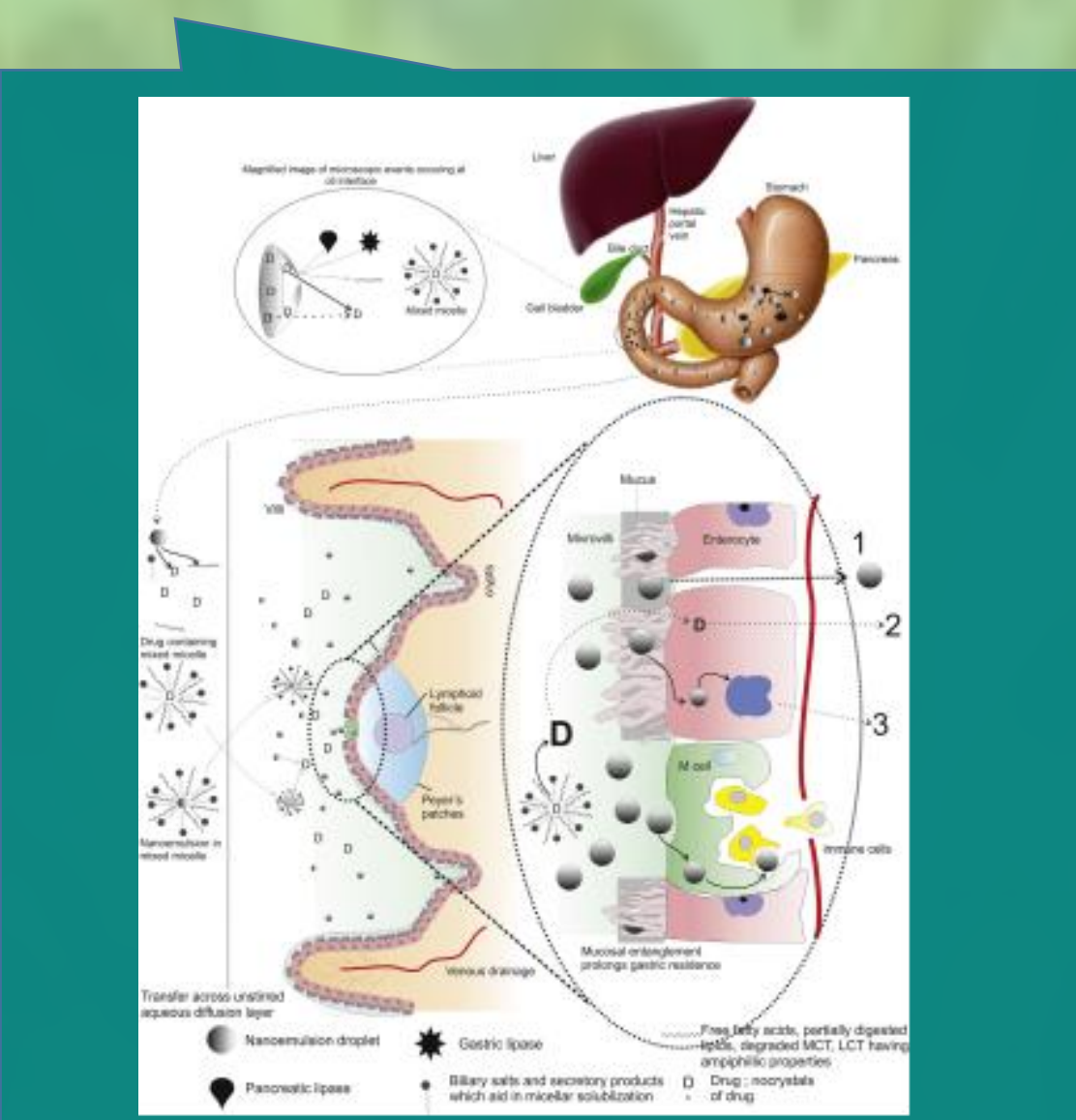


Fig.4. Esquema de la absorción de NEs orales

Absorción de las NEs en el tracto GI mediante la actuación de las lipasas gástricas y pancreáticas. El fármaco libre forma una micela mixta, ayudada por la bilis como tensioactivo endógeno, que tras su paso por la capa de difusión no agitada se absorbe por diferentes vías: (1) métodos convencionales, (2) transporte paracelular, transcelular o endocitosis mediado por células M, y (3) en las células M se transforma en apolipoproteínas.

Admón parenteral

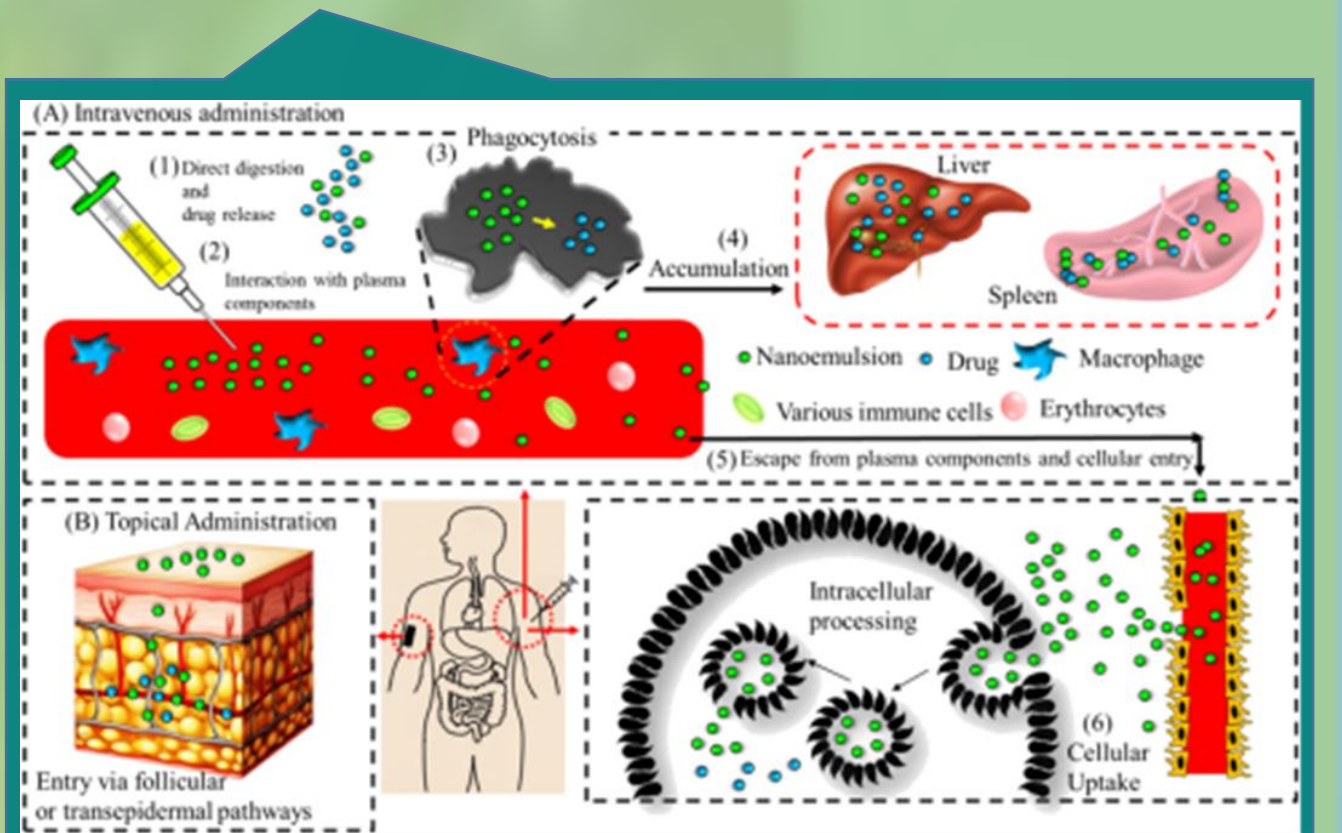


Fig.5. Esquema de la absorción de NEs parenterales

A) Destino de las NEs después de la administración intravenosa y (B) administración tópica. (1) Entrada directa a sangre y liberación del fármaco. (2) Interacción de las gotículas con los componentes del plasma. (3) y (4) Las NEs pueden sufrir fagocitosis y una posterior liberación del fármaco en hígado y bazo. (5) Si las gotículas evitan ser fagocitadas, entran en el líquido intersticial alineándose con capilares y son dirigidas a vías de absorción especializadas. (6) Finalmente, las NEs pueden sufrir absorción intracelular.

VI. Conclusiones

Propiedades NEs:

- Prop. ópticas: la apariencia de una dispersión coloidal ($r < 30$ nm) tiende a ser traslúcida o transparente
- Estabilidad gravitacional: el movimiento browniano domina las fuerzas gravitacionales cuando el $r < 90$ nm \rightarrow procesos de cremado o sedimentación son menos frecuentes
- Biodisponibilidad: componente lipófilos aumentan su biodisponibilidad cuando el $r < 100$ nm

Los avances en nanotecnología han superado los graves problemas de la quimioterapia convencional:



Más información aquí:



VII. Bibliografía

[4] Benedi J, Gómez del Río M.A. Fármacos antineoplásicos (I). Farmacia Profesional. 2006; 20 (2), 60- 65. [6] Singh Y, Meher J.G, Kavitha Raval K, Khan F.A, Chaurasia M, Jain N.K, Chourasia M.K. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. Journal of Controlled Release. 2017; 252, 28–49. [9] McClements D.J. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. The Royal Society of Chemistry. 2012; 8, 1719–1729. [15] Patil K.C, Yakhmi J.V. Nanotechnology for cancer therapy: Invading the mechanics of cancer. Nanobiomaterials in Cancer Therapy. 2016; 7, 395–470. [17] Baghban F, Mozfarzadeh F. Bypassing multidrug resistant ovarian cancer using ultrasound-responsive doxorubicin/curcumin co-deliver alginate nanodroplets. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2017; 153, 132–140. [21] Yang X, Wang D, Ma Y, Zhao Q, Fallon J.K, Liu D, Xu X.E, Wang Y, He Y, Liu Y. Theranostic nanoemulsions: codelivery of hydrophobic drug and hydrophilic imaging probe for cancer therapy and imaging. Nanomedicine. 2014; 9, 2773–2785. [22] Schubert H, Engel R. Product and formulation engineering of emulsions. Current Drug Delivery. 2005; 2, 297–310. [23] Choudhury H, Gorain B, Karmakara S, Biswas E, Dey B, Barik R, Mandal M, Pala T. K. Improvement of cellular uptake, in vitro antitumor activity and sustained release profile with increased bioavailability from a nanoemulsion platform. Int. J. Pharm. 2014; 460, 131–143. [24] Tiwari S.B, Amiji M.M.. Improved oral delivery of paclitaxel following administration in nanoemulsion formulations. J. Nanosci. Nanotechnol. 2006; 6, 3215–3221. [25] Shukla M, Jaiswal S, Sharma A, Srivastava P.K, Arya A, Dwivedi A.K, Lal J. A combination of complexation and self-nanoemulsifying drug delivery system for enhancing oral bioavailability and anticancer efficacy of curcumin. Drug Dev. Ind.Pharm. 2016; 1–15. [26] Verma P, Meher J.G, Asthana S, Pawar V.K, Chaurasia M, Chourasia M.K. Perspectives of nanoemulsion assisted oral delivery of docetaxel for improved chemotherapy of cancer, Drug deliv. 2016; 23, 479–488.